

Mesenchymale stromale celtherapie voor regeneratie van het neonatale brein: de PASSIoN trial (Perinatale Arteriële Stroke behandeld met Stromale cellen IntraNasaal)

Gepubliceerd: 19-10-2016 Laatste bijgewerkt: 31-12-2024

Deze studie zal de veiligheid en haalbaarheid onderzoeken van intranasaal toegediende volwassen allogene MSC uit beenmerg in neonaten met perinataal arterieel ischemisch herseninfarct (PAIS). Het einddoel van deze studie is om een therapie te...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Centraal zenuwstelsel vaataandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON50715

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Stromale cellen en het neonatale brein: PASSIoN-trial

Aandoening

- Centraal zenuwstelsel vaataandoeningen
- Neonatale en perinatale aandoeningen

Synoniemen aandoening

Neonataal herseninfarct; neonatale stroke

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, ZonMW TAS subsidie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Brein, Celtherapie, Neonaat, Stroke

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaat is om te bepalen of MSC behandeling in op tijd geboren neonaten met PAIS veilig is in de acute setting. Veiligheid is primair gedefinieerd als de afwezigheid van MSC-gerelateerde serious adverse events (SAEs) volgens de Consolidated Standards of Reporting Trials, secundair als de afwezigheid van dosis-gelimiteerde toxiciteit, gedefinieerd als mortaliteit binnen 24 uur na MSC transplantatie of anafylactische shock gerelateerd aan MSC toediening. Tenminste zullen alle patienten regelmatig en intensief worden gemonitord, inclusief bloedafnames en vitale kenmerken monitoring voor en 24 uur na de behandeling, tot ontslag uit ons ziekenhuis.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire uitkomstmaat is om te bepalen of MSC behandeling in op tijd geboren neonaten met PAIS veilig is in de subacute en 'langetermijn' setting:

* Subacute setting. Subacute veiligheid wordt gedefinieerd als de afwezigheid van behandelings-gerelateerde SAEs, volgens de Consolidated Standards of Reporting Trials (zie boven) tot de leeftijd van 3 maanden. Bij de leeftijd van 3 maanden worden patienten gevraagd om SAEs te rapporteren, waaronder infecties.

* Bepalen of MSC behandeling in op tijd geboren neonaten veilig is bij 3 maanden in termen van cerebrale tumorgeniteit. Om de veiligheid van MSC behandeling op de hersenen te bepalen, worden de deelnemers voor de MSC behandeling en bij de leeftijd van 3 maanden gescand met een MRI. De lange-termijn nadelige effecten op het brein in termen van tumorgeniteit wordt bepaald aan de hand van deze MRI, welke deel uitmaakt van het reguliere follow-up programma van deze patientengroep.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Spastische parese (Cerebral Palsy) of CP is een heterogene aandoening met een prevalentie van 1.0 tot 2.4 per 1000 levend geboren pasgeborenen. Perinatale arteriële ischemische stroke (PAIS) is een van de belangrijkste oorzaken van CP, met een prevalentie van 1 per 2300 levend geboren kinderen. (late) Complicaties zijn buiten een beeld van unilaterale spastische cerebrale parese (USCP, incidentie 60%), epilepsie, cognitieve problemen, spraak en gedragsproblemen, die een grote en langdurige last zijn voor in de eerste plaats de patient en zijn directe familie zelf maar ook voor de maatschappij. Er is tot nu toe geen adequate therapie beschikbaar en een (causale) therapie is dringend gewenst om de gevolgen van deze invaliderende aandoening te verminderen. In experimentele studies in een pasgeboren proefdier model (de muis) met een eenzijdig ischemisch infarct is aangetoond dat intracerebrale behandeling met murine allogene volwassen mesenchymale stromale/stamcellen (MSCs) afkomstig uit het beenmerg de ontwikkeling van deze muizen met een herseninfarct substantieel verbeterd: Behandeling met MSCs reduceerde het infarctvolume tot meer dan 45% en stimuleerde de formatie van nieuwe oligodendrocyten en neuronen. Bovendien bleek dat MSCs succesvol kunnen worden toegediend via een non-invasieve weg, zijnde via de neus met een neusspray. Via deze weg gaan de MSCs regelrecht naar het infarctgebied en verminderen het infarctvolume eveneens met meer dan 45%. Ook in pasgeboren primaten bleken intranasaal toegediende MSCs te migreren naar de beschadigde hersengebieden. Het eerste deel van deze ZonMw subsidie, waarin experimenteel onderzoek gedaan is naar de effectiviteit en vooral ook de veiligheid van deze behandelwijze met allogene MSCs, waarbij gefocussed is op inflammatoire activiteit en formatie van maligniteiten, heeft geen nadelige (lange termijn) effecten aangetoond voor de behandelde proefdieren in vergelijking met een identieke controlegroep.

Voorts is aangetoond dat het mogelijk is om allogene humane MSCs, die verkregen zijn met een routine procedure in ons GMP-geaccrediteerde Cell therapy Facility van het universitair Medisch Centrum Utrecht, veilig te oogsten en te vermeerderen en klaar te maken voor nasale toediening bij op tijd geboren kinderen met PAIS.

Doel van het onderzoek

Deze studie zal de veiligheid en haalbaarheid onderzoeken van intranasaal toegediende volwassen allogene MSC uit beenmerg in neonaten met perinataal arterieel ischemisch herseninfarct (PAIS). Het einddoel van deze studie is om een therapie te ontwikkelen met volwassen allogene MSCs om de levenslange negatieve gevolgen van PAIS-gerelateerde hersenschade substantieel te verminderen.

Onderzoeksopzet

Een fase I/II, open-label, single-arm, single-center interventie studie in de NICU van het Wilhelmina kinderziekenhuis / UMC Utrecht met op tijd geboren pasgeborenen *36 weken zwangerschapsduur binnen de eerste week van klinische symptomen. Alle in aanmerking komende opeenvolgende neonaten met een PAIS binnen het stroomgebied van de arteria cerebri media worden met MSCs behandeld. Daar (1) het belangrijkste doel een veiligheids en haalbaarheids studie is; (2) de absolute aantallen patiënten laag zullen zijn en (3) de behandeling niet anders dan voorheen (buiten de MSC behandeling) en (4) de secundaire uitkomstmaat het infarctvolume en hersengroei al geruime tijd deel uitmaakt van het routine onderzoek, werd gekozen voor dit model. Een voorname reden om deze strategie te volgen is om binnen een aanvaardbare inclusietijd van 1-2 jaar de studie te kunnen afronden. We willen benadrukken dat het belangrijkste doel van deze studie is om een uitspraak te kunnen doen over veiligheid en haalbaarheid van MSC therapie bij neonaten met PAIS. Een voorname reden van deze studie is om in een relatief stabiel model (PAIS) aan te tonen dan wel waarschijnlijk te maken dat behandeling met humane volwassen allogene MSCs substantiele reductie kan geven van de gevolgen van perinatale ischemische hersenleasies.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Gebaseerd op onze preklinische data zullen de in het onderzoek geïncubeerde kinderen worden behandeld met een eenmalig dosis humane allogene MSCs. De behandeling vindt plaats binnen een week na het ontstaan van de presenterende symptomen en bestaat uit een dosis van 50 miljoen MSCs. Meer in detail: voor toediening van de stromale cellen zal een bacteriële kweek van de neus worden genomen. Vervolgens: 30 minuten voor het toedienen van de MSCs wordt de neus van de pasgeborene schoongemaakt met fysiologisch zout waarbij de standaard procedure van de NICU wordt gevolgd. Vervolgens wordt een plastic (bijvoorbeeld 10cc) spuitje waarin de MSCs afwisselend in beide neusgaten gebracht en worden de MSCs langzaam in de neus gedruppeld. Het spuitje met MSCs wordt klaar gemaakt

in de CTF van het UMC Utrecht en naar de NICU vervoerd. De kinderen van de andere centra , die deelnemen aan de studie worden na de diagnose PAIS overgeplaatst naar de NICU van het UMCU om na een bevestigende hersen-MRI bovengenoemde procedure te ondergaan. Voor en 24 uur na de toediening van MSCs zal tweemaalig bloed worden afgenomen via bestaande arteriële lijn/infuus.

Inschatting van belasting en risico

-Ten aanzien van de belasting kan worden gezegd dat deze erg klein tot niet aanwezig is gezien het feit dat buiten de nasale behandeling met MSCs deze niet anders is in vergelijking met het klinisch behandelprotocol. Behandeling met MSCs via de neus wordt niet belastend geacht.

-Ten aanzien van een eventueel risico kan worden gezegd dat in het preklinische traject de belangrijkste risico's intensief zijn onderzocht, te weten de inflammatoire actie van MSCs en de potentiële mogelijkheid tot een verhoogde tumorgroei. Beiden zijn niet aangetoond in proefdier onderzoek en ook klinisch onderzoek heeft dit tot nu toe niet laten zien, ondanks intensief onderzoek hiernaar. anderzijds lijkt de mogelijkheid dat een substantiele verbetering van lange termijn uitkomst na PAIS kan worden bereikt met MSC-behandeling alleszins aanwezig op basis van tot nu toe uitgevoerd experimenteel onderzoek.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Lundlaan 6
Utrecht 3584 EA
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Lundlaan 6
Utrecht 3584 EA
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- A terme pasgeborenen, geboren na een zwangerschapsduur van *36+0 weken, opgenomen in een van de Nederlandse NICUs, gediagnosticeerd met PAIS binnen 7 dagen na klinische presentatie.
- PAIS is gekarakteriseerd als een voornamelijk unilaterale laesie in het stroomgebied van de arteria cerebri media, met betrokkenheid van de corticospinale banen, witte stof en basale kernen.
- Ouders hebben schriftelijk informed consent gegeven

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Bewezen of verdenken op congenitale afwijking, chromosomale afwijking of metabole stoornis.
- Aanwezigheid van een infectie aan het centrale zenuwstelsel.
- Geen realistische levensverwachten (bijvoorbeeld door ernstige hersenschade), zoals beoordeeld door behandelend arts

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep
Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland
Status: Beëindigd
(Verwachte) startdatum: 10-02-2020
Aantal proefpersonen: 10
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Generieke naam: Somatische cellen allogene

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 19-10-2016
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 26-02-2018
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 09-07-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 18-08-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-08-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-09-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2014-001912-20-NL
Ander register	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03356821
CCMO	NL59265.000.16

Resultaten

Einddatum onderzoek:	27-07-2021
Datum resultaten gemeld:	03-06-2022

Datum eerste publicatie onderzoek
01-06-2022